

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

**SZABADALMI
LEÍRÁS**
SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

179164

Nemzetközi osztályozás:

C 07 C 91/06,
C 07 D 295/00,
C 07 D 333/08

Bejelentés napja: 1979. XII. 14. (EE-2715)

Közzététel napja: 1982. I. 28.

Megjelent: 1986. IX. 29.

Feltaláló(k):

dr. Budai Zoltán, 22%, dr. Magdányi László 10%, dr.
Mészáros Tibor, 9%, okt. vegyész-mérnök, dr. Lay Lászlóné,
okt. vegyész, 9%, dr. Grasser Katalin, 14%, dr. Petőcz
Lujza, 18%, dr. Kosóczky Ibolya, 18%, orvos-farma-
kologus, Budapest

Szabadalmaz:
EGYT Gyógyszerüzemgyártó Gyár, Budapest

Eljárás alkanolamin-cikloalkiléterek előállítására

Találmányunk tárgya eljárás új, értékes gyógyhatással rendelkező /I/ általános képletű bázikus éterek, optikailag aktiv er ammónium-származékaik, valamint antiparkinson, fájdalomcsillapító és trankvilláns hatású gyógyászati készítmény előállítása. A képletben R¹ és R² egymástól függetlenül 1-5 szénatomos alkil- vagy 5-7 szénatomos cikloalkil-csoportot jelent,

R¹ és R² a nitrogén-atommal együtt 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó gyűrűt is képviselhet, amelybe egy oxigén vagy további nitrogén heteroatom is beépülhet, és utóbbi benzil-szubsztituenst is hordozhat.

R jelentése tienil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal vagy 1-3 szénatomos alkoxicscsoporttal helyettesített fenil- vagy benzilcsoport,

A 2-5 szénatomszámú, egyenes vagy elágazó láncú alkilengyükök, vagy térállású vegyértékvonalat jelent. Az /I/ általános képletű új bázikus éterek fogalmába tartozik természetesen azok valamennyi lehetséges sztereocizomerje és ezek keveréke is.

Az /I/ általános képletű vegyületek a szubsztituensek jellegétől függően kettő vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, ezért egy vagy több racem, illetve kettő vagy több optikailag aktiv alakban állíthatók elő. Találmányunk a racem, valamint optikailag aktiv /I/ általános képletű vegyületek előállítására egyaránt kiterjed. Az optikailag aktiv vegyületek előállítása önmagukban ismert módszerekkel történhet az optikailag

aktiv kiindulási anyagok felhasználása után.

A találományunk szerinti eljárásban az /I/ általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a /II/ képletű 1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-on valamely fémorganikus vegyülettel reagáltatjuk, és a kapott /III/ általános képletű vegyületet - e képletben R¹ és R² jelentése azonos a fent megadotttal, R³ hidrogénátomot, alkálifém, alkáliföldfém vagy adott esetben alkáliföldfém halogén-származékát jelenti - kipreparálva vagy anélkül, a reakció szempontjából inert oldószerben, addott esetben bázikus kondenzálószer jelenlétében valamely /IV/ általános képletű helyettesített amino-alkil-halogeniddel - a képletben A, R¹, R² jelentése azonos a fent megadotttal, X halogénátomot jelent - reagáltatjuk, majd kivánt esetben a kapott /I/ általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmás savaddíciós sóvá vagy kvaterner ammónium-származékká alakítjuk.

A /II/ képletű 1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-on kereskedelmi forgalomban van.

A /III/ általános képletű kiindulási anyagokat a /II/ képletű keton és valamely fémorganikus vegyület reakciójával ismert módon állíthatjuk elő. A reakciót inert oldószerben végezzük. Oldószerként számításba jöhét a dietil-éter, tetrahirofurán, diizopropil-éter, benzol, petróleum stb. Fémorganikus vegyületként Grignard-reagenst, szerves litium- vagy nátrium-vegyület alkalmazásunk.

A reakcióit tág hőmérséklet-határok között hajtjuk végre. Általában megfelelő 20-60°C közötti hőmérséklet, de egyes esetekben ennél alacsonyabb vagy magasabb hőmérséklet szükséges a reakció biztonságos végrehajtásához.

Adott esetben a kapott /III/ általános képletű vegyületet izolálás és tisztítás nélkül reagáltatjuk a /IV/ általános képletű helyettesített amino-alkil-halogeniddel.

Más esetben a /III/ általános képletű vegyületet izoláljuk, és inert oldó- és/vagy higitószer jelenlétében, bázikus kondenzálószer alkalmazva reagáltatjuk a /IV/ általános képletű vegyülettel. Inert oldó- és higitószerként számításba jöhét a benzol, toluol, xilol, dimethyl-acetamid, dimethyl-szulfoxid, dimethyl-formamid, tetrahirofurán, stb., vagy ezek keveréke. Bázikus kondenzálószerként alkálifémét, ugymint litiumot, káliumot, nátriumot, vagy a számításba jöhető alkálifémek amidjait vagy hidridjeit alkalmazhatjuk.

Az /I/ általános képletű vegyületek optikailag aktiv formáit optikailag aktiv /II/ általános képletű kiindulási vegyület alkalmazásával állíthatjuk elő.

A találomány szerint előállított /I/ általános képletű vegyületeket kivánt esetben, ismert módon gyógyszerészeti leg elfogadható savaddíciós sóvá vagy kvaterner ammónium-származékká alkályíthatjuk át. Az addíciós sok előállítására használhatunk hidrogén-halogenideket, kénsvárat, foszforsavat, ectsavat, tejsavat, propionsavat, metán-szulfonsavat, borostyánkősavat stb. Kvaterner ammónium-vegyületek előállítására az /I/ általános képletű vegyületeket kvaternerezére alkalmás vegyületekkel, például valamely alkil-halogeniddel reagáltatjuk.

Vizsgálataink során az /I/ általános képletű vegyületek számos tesztből bizonyultak biológiaileg aktívnak. Ezen biológiai hatások közül a legjelentősebb az antikonvulzív /görccsátoló/, motilitás-gátló, hexobarbital-narkózis potencirozó és fájdalomcsillapító hatás. A kiemelt hatásokat kiegészítí egyes vegyületeknél gyenge antisserotonin, gyomor-bélperistaltika-gátló és gyulladásgátló hatás.

A fájdalomcsillapító hatást Wirth és munkatársai [Wirth, W., Gösswald, R., Hörlein, K., Risse, Kl.H., Kreiskott, H.: Arch. Int. Pharmacodyn. 115, 1 /1958/] módszerével vizsgáltuk. Fehér egereknek ip. 0,4 ml 0,5 %-os ecetsavat adagoltunk, majd 5 perc mulva számoltuk a jellegzetes "writhing" reakciókat. A vizsgálandó anyagokat 1 órával az ecetsav adása előtt alkalmaztuk, per os. A hatást a kontroll csoport adataihoz viszonyítva gátlási %-értékben határoztuk meg. A táblázatban feltüntetjük az acut toxicitási adatokat is, amelyeket CFLP törzstenyészetből származó, minden nembeli, 18-24 g sulyú fehér egereken határoztuk meg. Anyagainkat per os. 20 mg/kg volumenben adagoltuk. Kezelés után 4 napos megfigyelést végeztünk. A toxicitási adatokat - LD₅₀ mg/kg po - Litchfield-Wilcoxon [Litchfield, J.T., Wilcoxon, F.W.J. Pharmacol. Exp. Therap. 96, 99 /1949/] grafikus módszerrel határoztuk meg.

1. Táblázat

Vegyület /példa/	LD ₅₀ mg/kg	Fájdalomcsillapító		hatás Th I.
		ED ₅₀	mg/kg	
1	1600	120		13,3
2	1700	85		20,0
3	1250	120		10,4
4	2000	200		10,0
5	2000	100		20,0
6	2000	50		40,0
7	1200	70		17,1
8	850	45		18,9
11	1500	75		20,0
12	2000	100		20,0
13	2000	200		10,0
14	1000	50		20,0
15	900	23		39,0
16	700	70		10,0
17	980	50		19,6
18	1400	140		10,0
19	1000	120		8,3

$$\text{Therápiás index /Th I./} = \frac{\text{LD}_{50} \text{ mg/kg}}{\text{ED}_{50} \text{ mg/kg}}$$

Az antiepileptikus hatás vizsgálatát fehér egéren végeztük, orális adagolással. A maximális elektroschock/MES/ gátlását Swinyard [Swinyard et al. J. Pharmacol. exp. Ther. 106, 519-330 /1952/] módszerével határoztuk meg, 20-25 g-os fehér egéren, korneális elektródokon keresztül 50 Hz, 45 mA, 0,4 sec. paraméterű áramítést alkalmazva. Az antikonvulzív hatás kritériumának a hátszövegtag tónusos extensor-görcsének teljes gátlását tekintettük. Az elektroschock előtt 1 órával per os. adagoltuk a vizsgálandó anyagot. A pentetrazolum-görcs befolyásolását Banziger és Hane [Banziger, R., Hane, L.D. Arch. Int. Pharmacodyn. 167, 245-249 /1967/] módszerrel vizsgáltuk, fehér egereken.

2. Táblázat

Vegyület /példa/	MES		Pentetrazolum-görcs gátolás	
	ED ₅₀ mg/kg	Th I.	ED ₅₀ mg/kg	Th I.
1	130	12,3	-	-
2	120	14,2	88	-
5	380	5,3	140	19,3
6	120	16,7	54	14,3
7	56	21,4	66	37,0
8	30	28,3	20	18,2
12	72	27,7	110	42,5
13	140	14,3	140	18,2
16	30	23,3	60	14,3
17	-	-	60	11,7
Trimethadion	490	4,3	400	16,3
/Ptimal/				5,3

A nikotinletalitás-gátolást egéren Stone [Stone, C.A., Macklenburg, K.L., Torchiana, M.L., Arch. Int. Pharmacodyn. 419 /1958/] módszere szerint határoztuk meg fehér egéren. Az orális kezelés után 1 órával 1,4 mg/kg nikotint adagoltunk iv., és regisztráltuk a görböl, valamint elhulló állatok számát.

3. Táblázat

Vegyület /példa/	ED ₅₀ mg/kg	Th I.	
1	38		42,1
2	20		85,0
7	25		48,0
8	11		77,3
15	30		30,0
17	50		19,6
Trihexyphenidil	40		9,13
/Artane/			

Az orientációs aktivitásra /motilitás-gátolás/ gyakorolt hatást fehér egéren, 8 csatornás Dewar-rendszerű készülékben vizsgáltuk Borsy [Borsy, J., Csányi, E., Lázár, I., Arc. Int. Pharmacodyn. 124, 1-2 /1960/] módszerével, regisztráltuk a 3-3 egérből álló csoportok mozgásából adódó fénymegszakítások számát, 30 perces orális előkezelést alkalmazva. A megfigyelési idő 30 perc volt. Vizsgáltuk továbbá a hexobarbitálnarkózis potencirozását, Kaergaard [Kaergaard, N.C., Magnussen, M.P., Kampmann, E., Frey, H.H., Arc. Int. Pharmacodyn. 2, 170 /1967/] módszerével. Csoportonként 6-6 egeret kezeltünk. A kontroll-csoport 20 ml/kg per os adagolt 0,9 %-os NaCl oldat után kapott 40 mg/kg hexobarbitált iv. A pozitív reakciója állatokat a kontroll-csoport alvásátlagának 2,5-szerese alapján számláltuk a kezelt csoportokban.

4. Táblázat

Vegyület /példa/	Motilitás-gátlás		Narkózis-potencirozás	
	ED ₅₀ mg/kg	Th I.	ED ₅₀ mg/kg	Th I.
1	110	14,5	90	17,7
2	-	-	15	113,3
7	90	13,3	-	-
3	-	-	120	10,4
5	190	10,5	120	16,7
6	100	20,0	80	25,0
8	60	14,2	60	14,2
11	130	11,5	130	11,5
12	-	-	200	10,0
13	170	11,8	-	-
14	38	26,3	64	15,6
15	-	-	40	22,5
16	-	-	20	35,0
19	-	-	50	20,0
Meprobamate	270	4,1	250	4,4

Az /I/ általános képleteket, illetve savaddiciós sóikat, vagy kvaterner-ammónium származékaikat a gyógyszerkészítésben alkalmazott vivő-, adalék és segédanyagok felhasználásával gyógyszerré alakíthatjuk. A gyógyszerforma egyszeri adagja 1-500 mg mennyiségen tartalmazza az /I/ általános képleteket, illetve savaddiciós sóikat, vagy kvaterner ammónium-származékaikat.

Eljárásunkat az alábbi példákon mutatjuk be, anélkül azonban, hogy a találmány szerinti eljárást csupán a közölt példákra korlátoznánk.

1. példa

/±/-2-Benzil-2-/3'-dimetil-amino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo[10.2.2]heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amid 100 ml abszolut benzolos szuszpenziójához, forrásponton és állandó keverés közben hozzácsapeg-tetjük 24,4 g /0,1 mól/ /±/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo[10.2.2]heptán-2-ol 100 ml abszolut benzollal készült oldatát. A teljes mennyiséggel beadagolása után az ammóniagáz fejlődésének megszüntetéseig forraljuk a reakcióeleget, majd a keverést tovább fenntartva 13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-klor-propán 20 ml abszolut benzollal készült oldatát adagoljuk a reakcióeleget. További 6 óra forralás után a 30 °C-re hűtött reakcióeleget 3x40 ml vizzel mozzuk, majd 15 g /0,1 mól/ borkósav 50 ml vizes oldatával, vagy 0,11 mól mennyiséggel hig vizes sósav-oldattal extraháljuk. A vizes-savas oldatot, jéghűtés közben /0-5 °C közötti hőmérsékleten/tömény ammonium-hidroxid-oldattal pH = 10 értéig lugositjuk. Az olajosan kiválló bázist diklór-etánnal extraháljuk. Az oldószer lepárlása után a maradékot vákuumban frakcionáljuk.

Nyeredék: 30,2 g /92% halvány sárga olaj

Fp.: 140-146 °C/26,7 Pa

Hidrogén-fumarát:

16,5 g /0,05 mól/ bázist 20 ml acetonban oldunk, majd 5,8 g

/0,05 mól/ fumársav 60 ml forró vizes oldatához adjuk. Hűtés után a kiváló kristályokat szürjük, száritjuk.

Nyeredék: 20,5 g /92 %/ O.p.: 103-104 °C

$$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 6,4$$

Analizis a $C_{26}H_{39}NO_5$ /445,606/ képlet alapján:

számított:	C: 70,08 %	H: 8,82 %	N: 3,14 %
talált:	C: 69,04 %	H: 9,02 %	N: 3,09 %

Hidroklorid:

5,3 g /0,01 mól/ bázis 25 ml vizmentes etil-acetáttal készült oldatát hidrogénkloriddal telített etil-acetáttal pH = 5-re savanyítjuk. A kristályokat szürjük, száritjuk.

Nyeredék: 3,5 g /95 %/

O.p.: 146-148 °C

Analizis a $C_{22}H_{36}ClNO$ /365,99/ képlet alapján:

számított:	C: 72,19 %	H: 9,90 %	Cl: 9,69 %	N: 3,83 %
talált:	C: 72,01 %	H: 9,78 %	Cl: 9,67 %	N: 3,80 %

Citrát:

6,6 g /0,02 mól/ bázis 10 ml acetonnal készült oldatához 3,8 g /0,02 mól/ citromsav 30 ml etil-alkohollal készült oldatát adjuk. A kivált sót szürjük, száritjuk.

Nyeredék: 9,59 g /89 %/

O.p.: 131-133 °C

Analizis a $C_{28}H_{45}NO_2$ /539,68/ képlet alapján:

számított:	C: 62,31 %	H: 8,40 %	N: 2,60 %
talált:	C: 62,13 %	H: 8,27 %	N: 2,68 %

Tartarát:

6,6 g /0,02 mól/ bázis 10 ml acetonnal készült oldatához hozzá-öntjük a 3,0 g /0,02 mól/ borkősav 30 ml alkohollal készült oldatát. A kivált tartarátot szürjük, száritjuk.

Nyeredék: 8,82 g /92 %/

O.p.: 92-94 °C

Analizis a $C_{26}H_{41}NO_7$ /479,62/ képlet alapján:

számított:	C: 65,11 %	H: 8,62 %	N: 2,92 %
talált:	C: 65,37 %	H: 8,73 %	N: 2,87 %

Jódmetilát:

6,6 g /0,02 mól/ bázis 50 ml acetonnal készült oldatához 2,82 g /0,02 mól/ metil-jodid 50 ml acetonnal készült oldatát öntjük, majd egy éjszakán keresztül szobahőfokon, sötét helyen állni hagyjuk. Másnap a kivált sót szürjük, száritjuk.

Nyeredék: 8,3 g /88 %/

O.p.: 187-189 °C /bomlik/

Analízis a $C_{23}H_{38}JNO$ /471,48/ képlet alapján:

számított: C: 58,59 % H: 8,12 % J: 26,92 % N: 2,97 %
 talált: C: 58,68 % H: 8,24 % J: 27,05 % N: 2,93 %

2. példa

$/ \pm / -2\text{-Benzil}-2-[3'-\text{dimetil-amino}-2'\text{-metil-propoxi}] -1,7,7\text{-trimetil-biciklo}/2.2.1/\text{heptán}$

2,4 g /0,1 mól/ nátrium-hidrid 100 ml abszolut toluollal készült szuszpenziójához 90 °C-on, keverés közben 24,4 g /0,1 mól// $/ \pm / -2\text{-benzil}-1,7,7\text{-trimetil-biciklo}/2.2.1/\text{heptán}-2\text{-ol}$ 100 ml abszolut toluollal készült oldatát csepegtetjük be. Két órán át 130 °C-on tartjuk a reakcióelegyet, majd 16,5 g /0,11 mól/ l-dimetil-amino-3-klór-2-metil-propán 20 ml abszolut toluollal készült oldatát mérjük be, és további 8 órán át 130 °C-on reagáltatjuk az elegyet, majd hűtés után 16,5 g /0,11 mól/ borkősav 80 ml vizes oldatával kirázzuk, a vizes fázist tömény ammónium-hidroxid-oldattal, 0–5 °C közötti hőmérsékleten pH = 10-ig lugosítjuk, majd díklór-etánnal extraháljuk. A díklór-etános oldatot vízmentes magnézium-szulfáttal száritjuk, majd bepároljuk. A visszamaradt nyers bázisból desztillálás nélkül sót készítünk.

Nyeredék: 31 g /90 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 140–146 °C

Analízis a $C_{27}H_{41}NO_5$ /459,633/ képlet alapján:

számított: C: 70,55 % H: 8,99 % N: 3,04 %
 talált: C: 71,02 % H: 8,90 % N: 3,01 %

3. példa

$/ \pm / -2\text{-Benzil}-2-/2'\text{-diizopropil-amino-etoxi}-1,7,7\text{-trimetil-biciklo}/2.2.1/\text{heptán}$

Az 1. példa szerint járunk el, a következő bemérést alkalmazva:
 3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amid

24,4 g /0,1 mól/ $/ \pm / -2\text{-benzil}-1,7,7\text{-trimetil-biciklo}/2.2.1/\text{heptán}-2\text{-ol}$

18,0 g /0,11 mól/ l-diizopropil-amino-2-klór-etán

Nyeredék: 30 g /80,7 %/ halványsárga olaj

Fp.: 190–191 °C/133,3 Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 128–30 °C

K $\left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 1,15$

Analízis a $C_{29}H_{45}NO_5$ /487,687/ képlet alapján:

számított: C: 71,42 % H: 9,3 % N: 2,87 %
 talált: C: 71,9 % H: 9,33 % N: 2,89 %

4. példa

$/ \pm / -2\text{-Benzil}-2-[1'-/-4"\text{-benzil-piperazinil}-/-propoxi] -1,7,7\text{-trimetil-biciklo}/2.2.1/\text{heptán}$

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

24,4 g /0,1 mól/ /±/-2-Benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból

27,8 g /0,11 mól/ l-benzil-4-/3'-klór-propil/-piperazinból indulkunk ki és a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 38 g /82,6 %/ sárga viszkózus olaj
Dihidrogén-fumarát o.p.: 207-209,5 °C

Analizis a C₃₉H₅₂N₂O₉ /692,861/ képlet alapján:

számított: C: 67,6 % H: 7,57 % N: 4,03 %

talált: C: 67,25% H: 7,68 % N: 4,04 %

5. példa

/±/-2-Benzil-2-/3'-diizopropil-amino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

2,4 g /0,1 mól/ nátrium-hidridból

24,4 g /0,1 mól/ /±/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és 19,55 g /0,11 mól/ l-diizopropil-amino-3-klór-propából kiindulva, a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 36,05 g /93,5 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 93-95 °C

Analizis a C₃₀H₄₇NO₅ /501,714/ képlet alapján:

számított: C: 71,82 % H: 9,44 % N: 2,79 %

talált: C: 71,50 % H: 9,61 % N: 2,69 %

6. példa

/±/-2-benzil-2-/3'-dietil-amino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

2,4 g /0,1 mól/ nátrium-hidridból

24,4 g /0,1 mól/ /±/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és 16,46 g /0,11 mól/ l-dietil-amino-3-klór-propából kiindulva a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 33 g /92,4 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 123,5-125,5 °C

Analizis a C₂₈H₄₃NO₅ /473,66/ képlet alapján:

számított: C: 71,00 % H: 9,15 % N: 2,96 %

talált: C: 71,40 % H: 9,06 % N: 2,98 %

7. példa

D-/-/-2-Benzil-2-/3'-dimetil-amino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amid

24,4 g /0,1 mól/ D-/-/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol

[α]_D²⁰ = +13,72°; /c=2; EtOH/

13,4 g /0,11 mól/ l-dimetil-amino-3-klór-propán bemérésével,
az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 30,87 g /93,7 %/ halványsárga olaj
 F.p.: 180–186 °C/133,3 Pa

$$[\alpha]_D^{20} = -2,175^\circ /c=2; \text{EtOH}/$$

Hidrogén-fumarát o.p.: 144–146 °C

$$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 5,57; [\alpha]_D^{20} = -1,66^\circ /c=2; \text{EtOH}/$$

Analízis a C₂₆H₃₉NO₅ /445,606/ képlet alapján:

számított: C: 70,08 % H: 8,82 % N: 3,14 %

talált: C: 70,48 % H: 8,89 % N: 3,10 %

8. példa

D-/+/-2-Benzil-2-/2'-distil-amino-etoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, a következő bemérést alkalmazva:

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amid

24,4 g /0,1 mól/ D-/+/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol

14,9 g /0,11 mól/ 1-dietil-amino-2-klór-etán

Nyeredék: 29,9 g /87 %/ halványsárga olaj

F.p.: 157–163 °C/53,3 Pa

$$[\alpha]_D^{20} = +3,48^\circ \text{C} /c=2; \text{EtOH}/$$

Hidrogén-fumarát o.p.: 126,5–130,5 °C

$$[\alpha]_D^{20} = +2,6^\circ /c=1; \text{EtOH}/$$

Analízis a C₂₇H₄₁NO₅ /459,635/ képlet alapján:

számított: C: 70,55 % H: 8,99 % N: 3,05 %

talált: C: 70,74 % H: 9,12 % N: 3,09 %

9. példa

/+/-2-Benzil-1-/3'-morpholino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

24,4 g /0,10 mól/ /+/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és 18,0 g /0,11 mól/ 1-klór-3-morpholino-propánból kiindulva a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 30,57 g /82,3 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 76–78 °C

Analízis a C₂₈H₄₁NO₆ /487,62/ képlet alapján:

számított: C: 68,96 % H: 8,48 % N: 2,87 %

talált: C: 68,26 % H: 8,4 % N: 2,84 %

10. példa

/+/-2-/3'-Dimetil-amino-propoxi/-2-/4"-metoxi-fenil/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

26,0 g /0,1 mól/ /±/-2-/4'-metoxi-fenil/-1,7,7-trimetil-biciklo/
/2.2.1/heptán-2-ol-ból és 13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-
-klór-propánból kiindulva a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 26,8 g /77,5 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 148-9 °C

Analizis a $C_{26}H_{39}NO_6$ /461,606/ képlet alapján:

számított: C: 67,65 % H: 8,52 % N: 3,03 %

talált: C: 67,6 % H: 8,48 % N: 3,00 %

11. példa

/±/-2-/p-klór-benzil/-2-/3'-dimetil-amino-propoxi/-1,7,7-tri-
-metil-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

27,9 g /0,1 mól/ /±/-2-p-klór-benzil/-1,7,7-trimetil-biciklo/
/2.2.1/heptán-2-ol-ból és 13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-
-klór-propánból kiindulva, az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 32,5 g /89,3 %/ halványsárga, viszkózus olaj

F.p.: 171-173 °C/46,7 Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 145-146 °C

$$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 3,64$$

Analizis a $C_{26}H_{38}ClNO_5$ /480,06/ képlet alapján:

számított: C: 65,05 % H: 7,98 % Cl: 7,39 % N: 2,91 %

talált: C: 64,9 % H: 8,04 % Cl: 7,24 % N: 2,83 %

12. példa

/±/-2-/p-Klór-benzil/-2-/2'-dimetil-amino-etoxi/-1,7,7-trime-
-til-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból 27,9 g /0,1 mól/ /±/-2-/p-klór-
-benzil/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és 14,9 g
/0,11 mól/ 1-dietil-amino-2-klór-etánból kiindulva az 1. példa
szerint járunk el.

Nyeredék: 35,4 g /93,7 %/ halványsárga, viszkózus olaj

F.p.: 162-167 °C /26,7 Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 110-112 °C

$$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 5,64$$

Analizis a $C_{27}H_{40}ClNO_5$ /494,08/ képlet alapján:

számított: C: 65,64 % H: 8,16 % Cl: 7,17 % N: 2,83 %

talált: C: 65,12 % H: 8,31 % Cl: 7,08 % N: 2,77 %

13. példa

/±/-2- [/3'-Dimetil-amino/-2'-metil-propoxi] -2-/p-klór-fenil/-
-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

26;5 g /0,1 mól/ /+/-2-/p-klór-fenil/-1,7,7-trimetil-biciklo/
/2.2.1/heptán-2-ol-ból és

16,5 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-2-metil-3-klór-propánból
indulunk ki, és az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 32,3 g /88,7 %/ halványsárga olaj

F.p.: 154-158 °C /26,7 Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 159,5-162,5 °C

$$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 2,47$$

Analízis a $C_{25}H_{38}ClNO_5$ /480,06/ képlet alapján:

számított: C: 65,05 % H: 7,98 % Cl: 7,38 % N: 2,91 %

talált: C: 65,30 % H: 8,15 % Cl: 7,38 % N: 3,03 %

14. példa

/+/-2/-3'-Dimetil-amino-propoxi/-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo/
/2.2.1/heptán

3,6 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

23,04 g /0,1 mól/ /+/-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/
/heptán-2-ol-ból és

13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-klór-propánból indulunk ki
és az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 28,6 g /90,64 %/ halványsárga olaj

F.p.: 157-160 °C/160. Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 169,5-171,5 °C

Analízis a $C_{25}H_{37}NO_5$ /431,58/ képlet alapján:

számított: C: 69,58 % H: 8,64 % N: 3,24 %

talált: C: 69,65 % H: 8,38 % N: 3,18 %

15. példa

/+/-2/-2'-Dimetil-amino-etoxi/-2-fenil-1,7,7-trimetil-bicikló/
/2.2.1/heptán

100 ml abszolut xilolba 3,9 g /0,1 g atom/ fém káliumot mérünk,
majd nitrogén-atmoszférában 23,04 g /0,1 mól/ /+/-2-fenil-1,7,7-
-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-al 100 °C-on reagáltatjuk
intenzív keverés közben/a reakció végpontját a hidrogénáz-fej-
lődés megszűnése jelzi/. A keverést további fenntartva 10,3 g
/0,11 mól/ 1-dimetil-amino-2-klór-etán 30 ml abszolut xiloljal
készült oldatát adagoljuk hozzá, és további 6 órán át 100 °C-on
reagáltatjuk. Ezt követően a reakcióeleget 3x50 ml vizzel mos-
suk, majd 15 g /0,1 mól/ borkosvá 80 ml vizes oldatával, vagy
0,11 mól mennyiségi hig vizes sósvá-oldattal extraháljuk.

A vizes sósvá-oldatot hűtés között/ pH = 10-ig
lugosítjuk, 20 %-os kálium-hidroxid vizes oldatával. Az olajosan
kiválasztott éterrel extraháljuk. Az oldószer ledesztillá-
lása után a maradékot vagy frakcionált vákuum-desztillációval
tisztítjuk, vagy minden külön tisztítást mellőzve sóvá alakít-
juk.

Nyeredék: 25,2 g /83,6 %/ halványsárga olaj

F.p.: 131-135 °C/26,7 Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 180-182 °C

Analízis a $C_{24}H_{35}NO_5$ /417,55/ képlet alapján:

számított: C: 69,03 % H: 8,45 % N: 3,35 %

talált: C: 69,05 % H: 8,59 % N: 3,44 %

16. példa

$\pm/-2/-3'$ -Dietil-amino-propoxi- $/-2$ -fenil-1,7,7-trimetil-bicikló/
2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

23,04 g /0,1 mól/ $\pm/-2$ -fenil-1,7,7-trimetil-bicikló/2.2.1/hep-
tán-2-ol-ból és

16,46 g /0,11 mól/ l-dietil-amino-3-klór-propánból kiindulva,
az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 23,5 g /68,4 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 160-163 °C

Analízis a $C_{25}H_{41}NO_5$ /459,63/ képlet alapján:

számított: C: 70,55 % H: 8,99 % N: 3,05 %

talált: C: 70,58 % H: 8,95 % N: 3,05 %

17. példa

$\pm/-2/-2'$ -Dietil-amino-ethoxy- $/-2/-2''$ -tienil-1,7,7-trimetil-bi-
ciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,10 mól/ nátrium-amidból

23,6 g /0,10 mól/ $\pm/-2/-2'$ -tienil-1,7,7-trimetil-biciklo/
2.2.1/heptán-2-ol-ból és

14,9 g /0,11 mól/ l-dietil-amino-2-klór-etánból kiindulva a 2.
példa szerint járunk el.

Nyeredék: 27,4 g /81,7 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 132,5-135,5 °C

$$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 1,19$$

Analízis a $C_{24}H_{37}NO_5S$ /451,61/ képlet alapján:

számított: C: 63,83 % H: 8,25 % N: 3,10 % S: 7,10 %

talált: C: 64,10 % H: 8,27 % N: 3,15 % S: 7,05 %

18. példa

$\pm/-2/-3'$ -Dimetil-amino-propoxi- $/-2/-2''$ -tienil-1,7,7-trimetil-
biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

23,6 g /0,1 mól/ $\pm/-2/-2'$ -tienil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/
heptán-2-ol-ból és

13,4 g /0,11 mól/ l-dimetil-amino-3-klór-propánból indulunk ki
és a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 30,7 g /95,6 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 147-149 °C

$$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 1,12$$

Analízis a $C_{23}H_{35}NO_5S$ /437,61/ képlet alapján:

számított: C: 63,13 % H: 8,06 % N: 3,20 % S: 7,32 %
 talált: C: 63,45 % H: 8,20 % N: 3,14 % S: 7,36 %

19. példa

$/ \pm / - 2 / 3' - \text{Distil-amino-propoxi} / - 2 / 2'' - \text{tienil} / - 1,7,7 - \text{trimetil-biciklo} / 2.2.1 / \text{heptán}$

3,9 g / 0,1 mól / nátrium-amidból

23,6 g / 0,1 mól / $\pm / - 2 / 2'' - \text{tienil} / - 1,7,7 - \text{trimetil-biciklo} / 2.2.1 / \text{heptán-2-ol-ból és}$

16,46 g / 0,11 mól / 1-dietil-amino-3-klór-propánból indulunk ki, és a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 32,4 g / 96,6 %

Hidrogén-fumarát o.p.: 113-115 °C

Analízis a $C_{25}H_{33}NO_5S$ / 455,66/ képlet alapján:

számított: C: 64,48 % H: 8,44 % N: 3,01 % S: 6,88 %

talált: C: 64,25 % H: 8,64 % N: 3,04 % S: 6,80 %

20. példa

$/ \pm / - 2 - \text{Dimetil-amino-etoxi-2-fenil-1,7,7 - trimetil-biciklo} / 2.2.1 / \text{heptán}$

Keverős, nitrogénnel töltött lombikba bemérünk 60 ml abszolut étteret, 3,3 g apróra vágott fém-litiumot. A keverő elindítása után 31,3 g / 0,2 mól / bróm-benzolból 1-2 ml-t a reakcióelegyhez adunk. A maradék bróm-benzolt 60 ml abszolut éterrel higítva ugyadagoljuk a reakcióelegyhez, hogy állandóan forrjon. A teljes mennyiségek beadagolása után a reakcióelegyet további egy órán át forraljuk, majd szobahőfokra hűtjük, és a felesleges litiumot szűréssel eltávolítjuk. Ezután az oldatot keverés közben 27,4 g / 0,18 mól / $\pm / - 1,7,7 - \text{trimetil-biciklo} / 2.2.1 / \text{heptán-2-on}$ 50 ml abszolut éterrel készült oldatával reagáltatjuk forrás közben, 2 órán át majd 18,54 g / 0,198 mól / 1-dimetil-amino-2-klór-etán 20 ml abszolut éteres oldatát adagoljuk a reakcióelegyhez. Néhány óra forralás után a reakció teljes. Ezt követően a szabahőmérsékletre hűtött reakcióelegyet vizzel több részletben semlegesre mossuk, 20,88 g / 0,18 mól / fumársav 200 ml vizes oldatát adjuk hozzá, és 2 órán át keverjük. A kristályokat szűrjük, száritjuk.

Nyeredék: 68,9 g / 91,7 % / $\pm / - 2 - \text{dimetil-amino-etoxi-2-fenil-1,7,7 - trimetil-biciklo} / 2.2.1 / \text{heptán hidrogén-fumarát}$

O.p.: 180-182 °C

Analízis a $C_{24}H_{35}NO_5$ / 417,55/ képlet alapján:

számított: C: 69,03 % H: 8,45 % N: 3,35 %

talált: C: 68,93 % H: 8,40 % N: 3,27 %

21. példa

$/ \pm / - 2 - \text{Benzil-2-[3'-N-ciklohexil-N-metil-amino-propoxi]} / - 1,7,7 - \text{trimetil-biciklo} / 2.2.1 / \text{heptán}$

2,4 g / 0,1 mól / nátrium-hidridból,

24,4 g / 0,1 mól / $\pm / - 2 - \text{benzil-1,7,7 - trimetil-biciklo} / 2.2.1 / \text{heptán-2-ol-ból és}$

41,5 g /0,11 mól/ 1-/N-ciklohexil-N-metil-amino-3-klór-propán-ból
140 ml abszolut toluol és 60 ml abszolut dimetil-formamid bemérésével 80 °C-on reagáltatjuk a 2. példa szerint.

Nyeredék: 37,56 g /94,7 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 186 °C /bomlik/

Analízis a C₃₁H₄₇NO₅ /513,73/ képlet alapján:

számított: C: 72,48 % H: 9,22 % N: 2,73 %
talált: C: 72,50 % H: 9,31 % N: 2,70 %

22. példa

/+/-2-/p-Metoxi-fenil/-2-/3'-dimetil-amino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

a./ /+/-2-/p-Metoxi-fenil/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol

4,8 g /0,2 g atom/ magnéziumforgácsból, 37,4 g /0,2 mól/ 4-bróm-anizolból

60 ml abszolut éterben Grignard-reagenst állítunk elő, aztán 2-on 20 ml abszolut éteres oldatával reagáltatunk. Néhány óra reagáltatás után a Grignard komplexet 24 g ammónium-klorid 80 ml jeges vizzel készült oldatával megbontjuk. Az éteres oldatot elválasztás és izzított magnézium-szulfáttal történő száritás után vákuumban oldászermentesítjük.

A belpárolás maradékát frakcionált vákuum-desztillációval tiszítjuk.

Nyeredék: 43,9 g /84,4 %/

Fp.: 155-165 °C/173 Pa szintelen, jellegzetes szagu, viszkózus olaj.

b./ /+/-2-/p-Metoxi-fenil/-2-/3'-dimetil-amino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

7,8 g /0,1 mól/ nátrium-amid 50 %-os benzolos szuszpenzióból 26,03 g /0,1 mól/ /+/-2-/p-metoxi-fenil/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és

13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-klór-propánból kiindulva az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 29,7 g /85,96 %/ halványsárga viszkózus olaj.

Hidrogén-fumarát o.p.: 149-151 °C.

Analízis a C₂₆H₃₉NO₆ /461,6/ képlet alapján:

számított: C: 67,65 % H: 8,52 % N: 3,03 %
talált: C: 68,01 % H: 8,61 % N: 3,11 %

23. példa

/+/-2-Benzil-2-/2'-dimetil-amino-etoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

36,64 g /0,15 mól/ /+/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol-ból és 17,22 g /0,16 mól/ dimetil-amino-etyl-kloridból kiindulva az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 43,54 g /92 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 179-181 °C; [α]_D²⁰ = +2,22 °/C=1; ETOH/

Analízis a $C_{25}H_{37}NO_5$ /431,579/ képlet alapján:

számított: C:69,57 % H: 8,64 % N: 3,24 %
talált: C:69,92 % H: 8,52 % N: 3,30 %

24. példa

$/+/-2\text{-Benzil-2'-2'\text{-metil-3'\text{-dimetil-amino-propoxi}}/-1,7,7\text{-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán}}$
 $3,9\text{ g}/0,1\text{ mól}/$ nátrium-amidból és $24,4\text{ g}/0,1\text{ mól}/$ $/+/-2\text{-benzil-1,7,7\text{-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol-ból}$ és $15,03\text{ g}/0,11\text{ mól}/$ l-klor-3-dimetilamino-2-metil-propánból kiindulva az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: $31,1\text{ g}/90,5\%$

Hidrogén-fumarát o.p.: $155-157\text{ }^{\circ}\text{C} [\alpha]_D^{20} = +5,63^\circ$ /C=1: EtOH/

Analízis a $C_{27}H_{41}NO_5$ /459,63/ képlet alapján:

számított: C: 70,56 % H: 8,99 % N: 3,05 %
talált: C: 70,51 % H: 8,9 % N: 3,01 %

25. példa

$/+/-2\text{-Benzil-2'-2'\text{-hexametil-imino-etoxi}}/-1,7,7\text{-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán}$
 $5,85\text{ g}/1,5\text{ mól}/$ nátrium-amidból, $36,6\text{ g}/0,15\text{ mól}/$ $/+/-2\text{-benzil-1,7,7\text{-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol-ból}$ és $28,46\text{ g}/0,176\text{ mól}/$ 2-hexametilén-imino-etyl-kloridból kiindulva az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: $48\text{ g}/86,7\%$

Hidrogén-fumarát o.p.: $164-167\text{ }^{\circ}\text{C} [\alpha]_D^{20} = +2,47^\circ$ /C=1: EtOH/

Analízis a $C_{29}H_{43}NO_5$ /458,67/ képlet alapján:

számított: C: 71,72 % H: 8,92 % N: 2,88 %
talált: C: 71,7 % H: 9,0 % N: 2,9 %

26. példa

Tabletta 25 mg hatóanyag tartalommal

Egy tabletta tartalma:

Hatóanyag	25,0 mg
Kukorickakeményítő	97,0 mg
Poli-/vinil-pirrolidon/	175,0 mg
Magnézium-sztearát	3,0 mg
	<hr/>
	300,0 mg

Előállítás:

A hatóanyag és a kukorickakeményítő keverékét 10-15 %-os vizes poli-/vinil-pirrolidon/ oldattal megnedvesítve granuláljuk, majd 40-45 $^{\circ}\text{C}$ -on megszárítjuk. A granulátomot ismételt száritás után a magnézium-sztearáttal keverjük és tablettazzuk. Egy tabletta súlya: 300,0 mg.

27. példa

Drazsé 25 mg hatóanyag-tartalommal

Egy drazsémag összetétele:

Hatóanyag	25,0 mg
Kukoricakeményítő	245,0 mg
Zselatin	8,0 mg
Talkum	18,0 mg
Magnézium-sztearát	4,0 mg
	<u>300,0 mg</u>

Előállítás:

A hatóanyag és a kukoricakeményítő keverékét 10 %-os vizes zselatin oldattal megnedvesítjük, majd szitán áttörve granuláljuk és 40-45 °C-on száritjuk. A száraz granulátomot ismételten átdörzsöljük szitán, talkummal, valamint a magnézium-sztearáttal homogenizáljuk, és 300,0 mg-os drázsémagokká préseljük.

28. példa

Drazsé 50 mg hatóanyag tartalommal
Egy drazsémag összetétele:

Hatóanyag	50,0 mg
Tejcsukor	94,0 mg
Poli-/vinil-pirrolidon/	4,0 mg
Magnézium-sztearát	2,0 mg
	<u>150,0 mg</u>

A granulátum elkészítése az előző példában leírtak szerint történik. A drazsémag súlya: 150,0 mg.

A drazsémagokat önmagában ismert módon bevonjuk egy cukorból és talkumból álló réteggel. A kész drazsét méhviaszával polirozzuk.

29. példa

Zselatinkapszula 25 mg hatóanyag-tartalommal
Egy zselatinkapszula összetétele:

Hatóanyag	25,0 mg
Kukoricakeményítő	265,0 mg
/R/ Aerosil	6,0 mg
Magnézium-sztearát	4,0 mg
	<u>500,0 mg</u>

Előállítás:

Az anyagokat homogenizálás után a megfelelő méretű zselatin-kapsulába töltjük.

30. példa

Injekció 25 mg hatóanyag-tartalommal

Egy kapszula összetétele:

Hatóanyag	25,0 mg
1 ml kétszer desztillált vizben.	

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az /I/ általános képletű bázikus éterek, optimálisan aktiv izomerjeik, savaddíciós sóik és kvaterner ammónium-származékaik előállítására - a képletben

R^1 és R^2 egymástól függetlenül 1-5 szénatomos alkil - vagy 5-7 szénatomos cikloalkil-csoportot jelent, de

R^1 és R^2 a nitrogén-atommal együtt 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó gyűrűt is képviselhet, amelybe egy oxigén vagy további

nitrogén heteroatom is beépülhet, és utóbbi benzil-szubsztituent is hordozhat,
R jelentése tienil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal
vagy 1-3 szénatomszámú alkoxicsoporttal helyettesített fenil- vagy
benzilcsoport,

A 2-5 szénatomszámú, egyenes vagy elágazó láncu alkilén-gyököt,
~ vagy β térrállású vegyürtékvetűvel jelent -

azzal jellemezve, hogy

a /II/ képletű 1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-on-t fémorganikus vegyülettel reagáltatjuk, és a kapott /III/ általános képletű vegyületet - a képletben R és ~ jelentése azonos a fent megadottal, R³ jelentése hidrogénatom, alkálifém-atom, alkáliföldfém-atom, vagy alkáliföldfém halogén-származéka, - cél szerüen magában a reakcióelegyben, előnyösen inert oldószerben, kivánt esetben bázikus kondenzálószer jelenlétében a /IV/ általános képletű szubsztituált-amino-alkil-halogeniddel - e képletben A, R¹, R² jelentése azonos a fent megadottal, X halogénatomot jelent - reagáltatjuk, végül a kapott /I/ általános képletű vegyületet reakcióelegyből eltávolítjuk, majd kivánt és lehetséges esetben gyógyszerészeti legelfogadható savaddiciós sóvá vagy kvaterner ammónium-származékká alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy fémorganikus vegyületként szerves alkálifém-vegyületet - cél szerüen litium- vagy nátrium-vegyületet - alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy fémorganikus vegyületként Grignard-vegyületet alkalmazunk.

4. Az 1.-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy bázikus kondenzálószerként alkálifém-hidridet - célszerüen nátrium-hidridet - alkalmazunk.

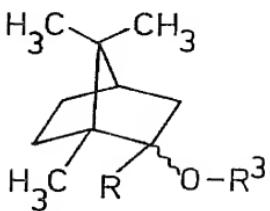
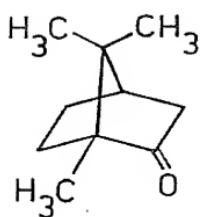
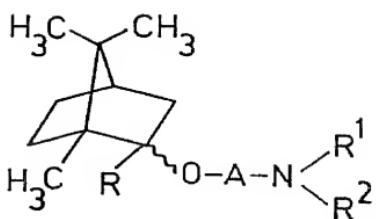
5. Az 1.-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy bázikus kondenzálószerként alkálifém-amidot - célszerüen nátrium-amidot - alkalmazunk.

6. Az 1.-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy bázikus kondenzálószerként alkálifémet alkalmazunk.

7. Az 1.-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót -10 °C és 200 °C közötti, előnyösen 10 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

8. Eljárás antiparkinson, trankvilláns és fájdalomcsillapító hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított /I/ általános képletű vegyületet - a képletben R¹, R², R és A és ~ jelentése azonos az 1. igénypontban megadottal - és/vagy savaddiciós sóikat a gyógyászati készítmények előállításánál szokásos töltő-, hordozó- és/vagy higitóanyagok, oldószerek, kivánt esetben izjavító, szinező adalékok és/vagy egyéb formulázási segédanyagok alkalmazásával 1-500 mg egyszeri dózisú gyógyaszerré alakítjuk.

1 db rajz



HU179164

1979hu-ee02715/ap

** SS 10: Results 1

prt fu img

1/1 WPAT - (C) The Thomson Corp.
AN - 1981-45991D [26]
TI - 2-Amino:alkoxy-1,7,7-tri:methyl-bi:cyclo:heptane derivs. useful as analgesics, anticonvulsants and CNS depressants
DC - B05
PA - (EGYE) GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR
IN - BUCLAI Z; BUDAI Z; GRASSER K; KOSOCZKY I; LAY A; LAY NEE KONYA A; MAGDANYI L; MAGDANYL L; MEZEI T; PETOCZ L
NP - 25
NC - 20
PN - BE-886579 A 19810610 DW1981-26 Fre *
- GB2065122 A 19810624 DW1981-26 Eng
- NO8003764 A 19810706 DW1981-31 Nor
- NL8006722 A 19810716 DW1981-32 Dut
- SE8008680 A 19810720 DW1981-32 Swe
- FR2471968 A 19810626 DW1981-33 Fre
- FI8003858 A 19810731 DW1981-34 Fin
- DE3047142 A 19810910 DW1981-38 Ger
AP: 1980DE-3047142 19801215
- DK8005289 A 19810907 DW1981-40 Dan
- JP56123953 A 19810929 DW1981-46 Jpn
AP: 1980JP-0175208 19801211
- HUT021662 T 19820128 DW1982-10 Hun
AP: 1979HU-EE02715 19791214
- CS8008736 A 19811120 DW1982-22 Cze
- US4342762 A 19820803 DW1982-33 A61K-031/54 Eng
AP: 1980US-0215154 19801211
- DD-155320 A 19820602 DW1982-40 Ger
- GB2065122 B 19830629 DW1983-26 Eng
- AT8006013 A 19830915 DW1983-40 Ger
- CA1155115 A 19831011 DW1983-45 Eng
- IL--61685 A 19841031 DW1985-06 Eng
- CH-649986 A 19850628 DW1985-30 Ger
- DE3047142 C 19850926 DW1985-40 Ger
AP: 1980DE-3047142 19801215
- SU1253425 A 19860823 DW1987-16 Rus
AP: 1980SU-3219704 19801212
- SE-451132 B 19870907 DW1987-38 Swe
- JP88014703 B 19880401 DW1988-17 Jpn
- IT1209377 B 19890716 DW1991-36 Ita
- NL-193907 B 20001002 DW2000-58 C07D-295/08 Dut
AP: 1980NL-0006722 19801211
PR - 1979HU-EE02715 19791214
IC - A61K-031/13; A61K-031/135; A61K-031/38; A61K-031/381; A61K-031/395; A61K-031/495; A61K-031/535; A61K-031/5315; A61P-025/00; A61P-025/04; A61P-025/08; A61P-025/20; C07C-213/00; C07C-217/00; C07C-217/04; C07C-217/12; C07C-217/26; C07C-067/00; C07D-295/08; C07D-295/088; C07D-333/16; C07D-295/00; C07D-333/00
ICAA- A61K-031/13 [2006-01 A F I R -]; A61K-031/135 [2006-01 A L I R - -];

HU179164

A61K-031/38 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/381 [2006-01 A L I R - -];
A61K-031/395 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/495 [2006-01 A L I R - -];
A61K-031/535 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/5375 [2006-01 A L I R - -];
; A61P-025/00 [2006-01 A L I R - -]; A61P-025/04 [2006-01 A L I R - -];
A61P-025/08 [2006-01 A L I R - -]; A61P-025/20 [2006-01 A L I R - -];
C07C-213/00 [2006-01 A L I R - -]; C07C-217/00 [2006-01 A L I R - -];
C07C-217/04 [2006-01 A L I R - -]; C07C-217/12 [2006-01 A L I R - -];
C07C-217/26 [2006-01 A L I R - -]; C07C-067/00 [2006-01 A L I R - -];
C07D-295/08 [2006-01 A L I R - -]; C07D-295/088 [2006-01 A - I R - -];
C07D-333/16 [2006-01 A - I R - -]

ICCA- A61K-031/13 [2006 C F I R - -]; A61K-031/135 [2006 C L I R - -];
A61K-031/38 [2006 C L I R - -]; A61K-031/381 [2006 C L I R - -];
A61K-031/395 [2006 C L I R - -]; A61K-031/495 [2006 C L I R - -];
A61K-031/535 [2006 C L I R - -]; A61K-031/5375 [2006 C L I R - -];
A61P-025/00 [2006 C L I R - -]; C07C-213/00 [2006 C L I R - -];
C07C-217/00 [2006 C L I R - -]; C07C-067/00 [2006 C L I R - -];
C07D-295/00 [2006 C - I R - -]; C07D-333/00 [2006 C - I R - -]

PCL - 514227500 514227800 514231500 514239200 514255000 514317000 514326000
514422000 514428000 514438000 514657000 514661000 540544000 540553000
540575000 544059000 544060000 544146000 544174000 544379000 544392000
544394000 544398000 549075000 564338000 564454000

AB - BE-886579 A
2-R-2-(OANR1R2)-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptanes of formula (I)
and their acid-addn. and quat. salts are new. R1 and R2 are 1-5C alkyl
or 3-6C cycloalkyl, or NR1R2 is a 4-7C heterocyclic ring opt. contg.
another heteroatom such as O, S or N and opt. substd. by 1-3C alkyl,
benzyl or phenyl; R is a phenyl, 7-9C phenylalkyl or thiienyl gp.opt.
substd. by halogen or 1-3C alkoxy; A is 2-5C alkylene. (I) are
tranquillisers, antiparkinsonian agents, analgesics, antiepileptics,
anticonvulsants and motility depressants. They inhibit MES- and
pentetetrazole-induced convulsions, antagonise nicotine toxicity,
inhibit spontaneous motility and potentiate hexobarbital narcosis.
Many have higher analgesic activity than paracetamol.

MC - CPI: B07-B01 B07-H03 B10-B03B B12-C04 B12-C05 B12-C10 B12-D01 B12-D04

UP - 1981-26

UE - 1981-26; 1981-31; 1981-32; 1981-33; 1981-34; 1981-38; 1981-40; 1981-46;
1982-10; 1982-22; 1982-33; 1982-40; 1983-26; 1983-40; 1983-45; 1985-06;
1985-30; 1985-40; 1987-16; 1987-38; 1988-17; 1991-36; 2000-58